

Steroidchemische Untersuchungen
bei Hypospadie

J. H. Pietschmann

1901

Aus der Kinder-Klinik der Universität München

Direktor : Prof. Dr. Betke

Steroidchemische Untersuchungen bei Hypospadie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johannes H. Pietschmann

aus

Karlsruhe

1981

Ans der Kaiser-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor
Herrn Dr. ...
Bonn
Hochachtungsvoll
Dr. ...
Bonn



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Knorr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.6.81

Inhalt

	<u>Seite</u>
Einleitung	2
Patienten	4
Material und Methoden	6
Ergebnisse	10
Diskussion	25
Zusammenfassung	30
Literatur	31

Einleitung

Nachdem es während der fünfziger Jahre weitgehend gelungen war, die unkomplizierte und die Salzverlustform des Androgenitalen Syndroms als partiellen bzw. totalen Defekt der C-21-Steroid-Hydroxylase der Cortisolsynthese aufzuklären, wurden seit 1961 einige wenige Fälle eines neuen Krankheitsbildes beschrieben, eines Salzverlustsyndroms einhergehend mit schwerster Hypospadie (17, 13, 8).

Obwohl bei Hypospadie andere Entwicklungsstörungen des Genitalapparates gehäuft vorkommen (27), war es doch bisher nicht möglich, diese Mißbildung einem zirkumskripten endokrinen Defekt zuzuordnen. Anders bei dem "neuen" Syndrom: Im Gegensatz zum unkomplizierten Androgenitalen Syndrom (AGS) mit erhöhten Werten von Androsteron und Aetiocholanolon tritt hier in der 17-Ketosteroidfraktionierung vor allem das Dehydroepiandrosteron drastisch vermehrt auf; gleichzeitig findet man keinerlei Steroide mit 3-Keto-Formation. Unschwer war aus diesen Befunden das Fehlen der 3β -ol-Dehydrogenase bzw. $\Delta 5$ - $\Delta 4$ -Isomerase als Ursache des Synthesedefekts von Gluko- und Mineralocorticoiden sowie von wirksamen Androgenen zu erkennen (13). Die Hypospadie resultiert bei diesen Kindern aus dem Fehlen wirksamer Androgene während der embryonalen Entwicklung.

Unter der Voraussetzung eines rezessiven Erbleidens muß ein solcher genetisch fixierter Enzymdefekt homozygot

vorliegen, um phänotypisch in Erscheinung zu treten, wie von den zitierten Autoren Hamilton, Bongiovanni und Blodgett bei fünf männlichen Säuglingen beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung war es, herauszufinden, ob ein partieller (genetisch heterozygoter) Defekt der 3 β -ol-dehydrogenase bei extragenital unauffälligen bzw. nicht an Salzverlust erkrankten Knaben mit Hypospadie nachgewiesen werden kann. Die gleichzeitige Untersuchung anderer Steroidfraktionen sollte ggf. andere Abweichungen vom Normalen aufzeigen.

Patienten:

Die Anamnesen aller in dem Jahrzehnt von 1957 bis 1967 in der Universitäts-Kinderklinik München operierten Kinder wurden rekapituliert; zur Nachuntersuchung wurden bevorzugt Knaben mit Hypospadie Grad II-IV einbestellt. Untersucht wurden 145 Kinder, registriert wurden die folgenden Parameter:

1. Ausbildungsanamnese als Anhaltspunkt für die geistige Entwicklung.
2. Schweregrad der Hypospadie entsprechend den präoperativen Befunden und dem international üblichen Schema von vier Graden für Hypospadiæ glandis, -penis, scrotalis, -perinealis.
3. Descensus testiculorum.
4. Messung des Hodenvolumens durch vergleichende Palpation nach Prader (66).
5. Inspektion der Penisgröße.
6. Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale und Klassifizierung der Scham- und Achselbehaarung in fünf Stufen nach Tanner (s.u.).
7. Körpergröße und Gewicht.
8. Zusätzliche Störungen oder Begleitende Fehlbildungen.

Die Operationsergebnisse waren nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung, wurden aber anderweitig von Pompino, Pietschmann et al. (62) festgehalten.

Alter	Hodenvolumen	Penis	Pubes	Crines	Mutation	Reifestatus
10	1 ml	infantil	- (1)	- (1)	-	Kindlich (K)
11	1-2	} erster Wachs- tums- schub	-	-	-	K-P
12	2-5		Beginn (2)	-	-	pubertär (P)
13	5-10		fortschrei- tend (3)	-	Beginn	-
14	10-15	} zweiter Wachs- tums- schub	weiblicher Typ (4)	Beginn (2)	-	pubertär-reif (P-R)
15	15-25		männ- licher Typ (5)	fortschrei- tend (3)	-	-
16			adult (4-5)	adult (4-5)	Abschluß	reif (R)

Darstellung des normalen Ablaufes der Pubertät nach Schonfeld (74), Tanner (79) und anderen mit Berücksichtigung des Reifestatus.

Wesentlich bei diesem Ablauf ist die fast immer gleiche Reihenfolge, Abweichungen von den angegebenen Zeitpunkten um 1-2 Jahre sind demgegenüber unbedeutend und können nicht als pathologisch aufgefaßt werden.

Die Patienten wurden angehalten, einen 24-Stundenurin zu sammeln und einzusenden. Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

1. Bestimmung der gesamten 17-Ketosteroide nach Zimmermann und Pontius (60).
2. Bestimmung der individuellen 17-Ketosteroide durch Gaschromatographie.
3. Bestimmung von Pregnan diol und Pregnan triol durch Gaschromatographie.
4. Teilweise Bestimmung von Testosteron und Epitestosteron mit Dünnschicht- und Gaschromatographie.

Material und Methoden:

Gaschromatographische Bestimmung der individuellen 17-Ketosteroide:

Abtrennung einer Probe von 50 ml Harn und Zugabe von 0.2 ml (20 000 cpm) mit ^{14}C markierten Dehydropiandrosteron (DHA) als internem Standard.

Einstellung auf pH 6.1 und Pufferung mit 10 ml Acetat/Essigsäurepuffer sowie Stabilisierung mit NaN_3 (4 mg/ml).

Hydrolase mit 0.5 ml β -Glucuronidase/Arylsulfatase (GRD/ARS Boehringer Mannheim). Nach 24-stündiger Inkubation bei 37° Umstellung auf pH 4.5 (Wirkungsbereich der Arylsulfatase) und nochmals Inkubation für 24 Stunden bei 37° (53).

Extraktion mit 2x70 ml Äther, Waschen des Extraktes mit 25 ml 10% NaOH, 25 ml gesättigter Na_2CO_3 , 25 ml 10% NaOH, und 3x20 ml ap. dest. (modifiziert nach 22, 75).

Abdampfen mit dem Rotationsverdampfer, Nachtrocknen im Brutschrank und Aufnehmen des Extraktes in 3x5 ml Benzol. Säulenchromatographie auf Aluminiumoxyd (Merck, standardisiert nach Brockmann), deaktiviert durch Zusatz von 3.5% H₂O. Säulenmaße 10 mm Ø, Aluminiumoxyd pro Säule 3 g.

Aufbringen des Extraktes mit 3x5 ml Benzol. Elution mit 10 ml Benzol, 5 ml Benzol mit 0.25% Aethanol, 5 ml Benzol mit 0.5% Aethanol, 5 ml Benzol mit 0.75% Aethanol.

Diese Fraktionen werden verworfen. Elution von Androsteron (im folgenden Andro), Aetiocholanolon (im folgenden Aetio) und Dehydroepiandrosteron (im folgenden DHA) mit 2x15 ml Benzol mit 1.1% Aethanol. Elution von Pregnandiol, Pregnantriol und Pregnan-3 α , 17 α , 20 α -triol-11on mit 15 ml Benzol mit 5% Aethanol.

Zugabe von 50 μ g Oestron als zusätzlichem internen Standard für die Gaschromatographie (im folgenden GLC) (modifiziert nach 69).

Erneutes Abdampfen im Exsikkator, Aufnahme mit 4x1 ml Aceton, Abdampfen.

Lösung in 0.2 ml Tetrahydrofuran und Bildung des Trimethylsilylaethers mit 0.1 ml Hexamethyldisilazan und 0.02 ml Trimethylchlorsilan (75, 53) bei einer Reaktionszeit von 12 Stunden unter Zimmertemperatur im Dunkeln.

Abdampfen des Tetrahydrofurans und des Silylierungsgemisches über dem N₂-Strom. Lösen in 0.1 ml Isooktan (53). Ermittlung der Wiederfindung anhand des markierten internen, anfangs zugesetzten ¹⁴C-DHA-Standards im Liquid-Scintillationszähler (Packard Tri-Carb-Liquid-Scintillation-Spectrometer).

Silylisierung bekannter Standardmengen von Andro, Aetio und DHA, Injektion auf den Gaschromatographen als externer Standard.

GLC: Gerät: Packard,
 Detektor: Flammenionisationsdetektor (FID),
 Säulen: 2% XE 60 oder 3% QF 1 auf HP-Chromosorb WAW-DMCS, 100-200 mesh,
 Temperaturen: Einspritzblock: 250°, Säule: 200° isotherm
 Detektor: 250° (C).

Injiziert wurden je 5 µl der zu ermittelnden Probe mit Hamiltonspritze, bei sehr hohen Werten Wiederholung mit kleinerer Menge.

Die Berechnung erfolgte anhand gleichzeitig laufenden Proben mit bekannten Steroidmengen (Andro, Aetio, DHA) nach der folgenden Formel:

$$x = \frac{S_{xi} \cdot F_{xp} \cdot F_{Oes} \cdot P_1 \cdot U_{24} \cdot 100}{F_{xs} \cdot F_{Oep} \cdot P_i \cdot U_p \cdot R}$$

Dabei bedeuten:

- x = gesuchter Metabolit (µg/24 h)
- S_{xi} = injizierte Menge Standard (µg)
- F_{xp} = Fläche des Peaks von x in der Probe (trigonometrisch)
- F_{xs} = Fläche des Peaks von x im Standard
- F_{Oes} = Fläche des Peaks von Oestron im Standard
- P₁ = Gesamtvolumen der Probe (µl)
- P_i = injiziertes Volumen der Probe (µl)
- U₂₄ = Volumen des 24-Stunden-Urins (ml)
- U_p = Volumen der eingesetzten Urinprobe (ml)
- R = % Wiederfindung des internen ¹⁴C-DHA-Standards
- F_{Oep} = Fläche des Peaks von Oestron in der Probe

Die Standardabweichung wurde ermittelt nach der Formel

$$s = \frac{\sqrt{\sum d^2}}{2n} ; \text{ der Variationskoeffizient nach } V = \frac{s \cdot 100}{x} ,$$

wobei bedeuten:

$\sum$ = Summe

d = Differenzen der Doppelwerte

n = Zahl der Doppelbestimmungen = 10

x = Mittelwert

Variationskoeffizienten: Androsteron:	9.8 %
Aetiocholanolon:	12.5 %
DHA:	11.0 %

Bestimmung von Testosteron und Epitestosteron:

Enzymatische Hydrolyse eines Aliquots des 24-Stundenurins,
Zugabe von 30 000 cpm Testosteron ^{14}C als internen Standard,
Aetherextraktion,
Reinigung des Extraktes durch Säulenchromatographie auf
Aluminiumoxyd,
Abtrennen von Testosteron und Epitestosteron durch zwei-
dimensionale Dünnschichtchromatographie,
Monochloracetylierung,
gaschromatographische Bestimmung von Testosteron und Epite-
stosteron mit dem Elektroneneinfangdetektor (ECD).

Für die Durchführung der gesamten neutralen 17-Ketosteroid-
bestimmung bin ich Frau Schütt, für die Testo-/Epitestoste-
ronbestimmung Frau Suermann zu herzlichem Dank verpflichtet.

Ergebnisse

Es wurden 145 in einem Zeitraum von zehn Jahren von der chirurgischen Abteilung operierte Patienten zur Nachuntersuchung einbestellt. Es erschienen 96 Patienten, von ihnen schickten 91 den 24-Stundenurin ein. Diese 91 Probanden sind der eigentliche Gegenstand der Untersuchung.

Die Altersgruppen verteilten sich folgendermaßen:

-	9	17
10 -	13	32
14 -	17	32
18 -		10

Selbstverständlich sind während der schon bei normalen Kollektiven unterschiedlichen Pubertät diese Gruppen nicht als einheitlich aufzufassen; ihre Größe war aber aus statistischen Gründen notwendig.

Im Rahmen der Steuerung des Pubertätswachstumsschubes ergab sich nur bei einem Jungen eine deutliche Verzögerung; dieser Befund entspricht der auch sonst festgestellten Entwicklungsstörung dieses Patienten. Insgesamt ergab sich das folgende Bild:

Größe (cm)	Anzahl
- 120	6
121 - 140	19
141 - 160	32
161 - 180	31
180 -	1
o. Angabe	2

Die Messung des Körpergewichts zeigte folgendes Ergebnis:

Gewicht (kg)	Anzahl
- 30	22
31 - 50	33
51 - 70	27
71 - 90	5
91 -	2
o. Angabe	2

Untergewicht in Bezug auf die Körpergröße trat nicht auf.
Deutlich übergewichtig waren drei Probanden aus der Gruppe der über 18-jährigen, offensichtlich auf alimentärer Grundlage.

Schweregrade der Hypospadie:

Die Schweregrade der Hypospadie waren im Kollektiv folgendermaßen verteilt:

Hypospadie (Grad)	Anzahl	% von 91
1	9	9.9
2	36	36.9
3	41	45.0
4	5	5.5

Eine gleichzeitige Mikrogenitosomie lag bei 19 Patienten vor. Auf eine Quantifizierung haben wir verzichtet, dafür aber nur die schwerwiegenden Fälle festgehalten:

Hypospadie Grad	Zahl Mikrogenitos.	% d.betr. Schweregrads
1	1	11
2	8	22
3	8	19
4	2	40

Es zeigt sich eine mit dem Schweregrad der Hypospadie steigende Häufung. Die Mikrogenitosomie war vielfach mit anderen Störungen vergesellschaftet. So ergab sich gleichzeitig in

5 Fällen	Retentio testis
3	Mikrorchismus
1	hohes Pregnandiol/Pregnantriol
1	hohes DHA
1	niedriges Androsteron/Aetiocholanolon

Ein scrotum fissum zum Zeitpunkt der Untersuchung wiesen insgesamt 8 Patienten auf. Die Verteilung nach Schweregraden ergibt keine klare Tendenz, ausgenommen die zu erwartende relative Häufung bei Hypospadie 4:

Hypospadie	Zahl scrotum fissum
1	1
2	3
3	2
4	2

Störungen des descensus testis waren außerordentlich häufig. Über die zum Zeitpunkt der operativen Behandlung festgestellten 35 Fälle (38 %) hinaus waren zur Zeit unserer Nachuntersuchung immer noch 20 Verzögerungen des descensus (22 %) zu sehen. Aufgelistet nach Schweregraden ergibt sich:

Hypospadie	Anzahl Retentio	% d.betr. Schweregrads
1	0	
2	7	19
3	9	22
4	4	80

Verbunden mit Störungen des Descensus traten bei 6 Probanden Inguinalhernie bzw. Hydrozele auf, was einem Prozentsatz von 6.5 entspricht.

Orchidometrie:

Bei der Orchidometrie wurden aus den beiden Seiten in der Auswertung Durchschnitte errechnet, um zu vergleichbaren Zahlen zu kommen. Die Seitendifferenzen waren teilweise erheblich.

Hypospadie	- 9 Jahre		10 - 13		14 - 17		18 -	
	n	mittleres Hodenvol. ml	n	mittleres Hodenvol. ml	n	mittleres Hodenvol. ml	n	mittleres Hodenvol. ml
1	1	1	2	7.5	5	7.6	—	—
2	9	1.3	14	3.6	9	9.4	2	14.3
3	6	1.2	13	2.5	17	11.4	3	17.0
4	2	0.9	2	3.9	—	—	1	8.0
1-4	18	1.2	31	3.4	31	10.2	6	10.9

Insgesamt handelt es sich hier um normale Durchschnittswerte. Die Durchsicht der Einzelmessungen ergibt jedoch in 13 Fällen Defizite von mindestens 2 ml Hodenvolumen gegenüber den von Schonfeld (72) und Zachmann (91) ermittelten Normalwerten.

Aufgelistet nach Schweregraden ergibt sich:

Hypospadie (Grad)	Mikroorchidie (Anzahl)	% d.betr. Schweregrades
1	3	33
2	7	19
3	11	26
4	1	20

Bezogen auf alle 91 Patienten haben damit 24 % eine Hodenhypoplasie. Farkas (27) fand bei hypospadischen Knaben eine solche in 8.4 %.

Differenziert nach Reifungsgruppen fanden wir in unserem Kollektiv:

Reifungsgruppe	n	Mikroorchidie	der Reifungsgruppe
K	34	2	6
KP	13	2	15
P	19	5	26
PR	17	4	23
R	5	0	0

Folgende weitere genitale und extragenitale Mißbildungen wurden festgestellt (auch endokrine Störungen):

meatus urethrae duplex	1
Gynaekomastie	1
Adiposogigantismus	1
Trichterbrust	5
Debilität	3
Krampfanfälle	2
Prognathie	1
Pulmonalstenose	1
Daumenduplikatur	1
Strabismus	1

Aufgeschlüsselt nach Schweregraden ergibt sich wiederum zunehmende Häufigkeit mit steigendem Schweregrad:

Hypospadie Zahl der Mißbildungen usw.

1	2
2	4
3	10
4	1

Alter Hypospadie	- 9			10 - 13			14 - 17			18 -		
	n	$\bar{x}$	Bereich	n	$\bar{x}$	Bereich	n	$\bar{x}$	Bereich	n	$\bar{x}$	Bereich
1	1	0.4	-	3	6.2	4.6-8.1	4	5.7	3.7-8.0	-	-	-
2	9	1.3	0.5-2.2	15	2.6	1.4-7.9	9	5.6	1.8-7.4	2	6.3	4.1-8.6
3	7	1.4	0.6-2.9	13	2.7	1.4-4.7	17	5.9	2.7-10.6	3	10.5	5.3-18.6
4	2	1.8	1.4-2.1	2	3.3	3.0-3.6	-	-	-	1	4.3	-
1-4	19	1.3	0.4-2.9	33	3.0	1.4-8.1	30	5.8	1.8-10.6	6	8.1	4.1-18.6

17-Ketosteroide im Harn von Jungen mit Hypospadie
Grad 1-4 in Abhängigkeit vom Lebensalter

Normalwerte aus der Literatur, umgerechnet auf die obigen
Altersgruppen:

Autor/Altersgr.	- 9	10 - 13	14 - 17	18 -
(45)	1.06	2.0	6.1	8-26 ($\bar{x}$)
		(0.5-5.3)	(1.7-26)	(Gesamtber.)
(19)				4-24
(14)				8-20

Unter diesen Voraussetzungen mußten in der Altersgruppe
10-13 die Werte von drei Probanden als zu hoch (6.0-8.1),
die Werte von sechs Probanden aus den Gruppen der über

14-jährigen als zu niedrig angesehen werden (bei den 14-17-jährigen 2.0-2.7; bei den über 18-jährigen 4.1-5.3), bezogen auf die Normalwerte von Knorr (45).

Alter \ Hypospadie	-9			10-13			14-17			18-		
	n	$\bar{x}$ µg	Bereich µg	n	$\bar{x}$	Bereich	n	$\bar{x}$	Bereich	n	$\bar{x}$	Bereich
1	1	2120	-	2	1412	100-2225	4	1038	597-2040	-	-	-
2	3	1445	875-1920	10	1996	100-3900	9	4249	970-10 000	1	1620	-
3	4	1811	965-2240	9	1597	100-5160	16	2539 ¹⁾	530-12700	3	4495	1700-9360
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1360	-
1-4	8	1710	875-2240	21	1769	100-3900	29	2366 ²⁾	530-12700	5	3293	1360-9360

¹⁾ Medianwert 1675 µg

²⁾ Medianwert 2025 µg

Androsteron im Harn bei Jungen mit Hypospadie

Die Ergebnisse der auf der folgenden Seite gegebenen Übersicht über Normalwertbestimmungen aus der Literatur sind deshalb nicht uneingeschränkt mit unseren Werten vergleichbar, weil nur Gupta (35), Berger (2) und Steeno (76) eine der unseren ähnliche Methode anwenden. Aber auch diese kommen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Insgesamt liegen unsere Durchschnitte über denen der angeführten Autoren. Im einzelnen müssen die Androsteronwerte von sechs Patienten als zu hoch angesehen werden. Einer von ihnen bot keine weiteren Auffälligkeiten, drei von ihnen hatten gleichzeitig ein erhöhtes Aetiocholanolon, die beiden übrigen

zeigten einen Mikrorchismus.

Ein 18-jähriger mit Hypospadie IV hatte mit 1360 µg zu wenig Androsteron, was mit dem gleichzeitig bestehenden Mikrorchismus und dem noch puerilen Reifestatus übereinstimmt.

Autor	Alter Methode	-9		10-13		14-17		18-	
		$\bar{x}$ µg	Bereich µg	$\bar{x}$	Bereich	$\bar{x}$	Bereich	$\bar{x}$	Bereich
Beas (1) 1962	Säule	80		—		—		—	
Fehér (23) 1964 ¹⁾	Papier	300		—		—		—	
Kuorri (15) 1965	Säule, Papier	230 ³⁾	49-530	503	85-1590	2100	205-3770	3360	2220-4500
Visser (34) 1965 ²⁾	Säule, Papier	420		—		—		—	
Vestergaard (33) 1965	Säule Zimmermann	202	70-580	880	320-1430	3063	1290-4120	—	
Bertrand (11) 1965 ³⁾	Papier	196 ³⁾		—		1304		—	
Rivera (39) 1967	GLC	—		—		—		2160	750-3820
Cawley (19) 1967	GLC	—		—		—		4400	600-7900
Steen (76) 1967	GLC	—		622 ⁹⁾		1511 ¹⁰⁾		—	
Blonck (9) 1968	Säule, Papier	29	12-223	223	64-400	1795	675-3250	—	
Uozumi (51) 1969	Säule Zimmermann	10 ⁴⁾		—		900 ⁵⁾		2810	
Berger (21) 1970	GLC	153	0-480	394	60-1370	1242	150-4500	—	
Gupta (35) 1971	GLC	187		—		—		—	
Vorliegende Studie bei Hypospadie	GLC	1710	875-2240	1769	100-8900	2869 ⁶⁾	530-12700	3293	1360-9360

1) 3-8 jährige

2) 4-10 jährige

3) -10 jährige

4) 2-5 jährige

5) 15-16 jährige

6) Knochenalter

7) 3-7 jährige

8) Medianwert 2025

9) 11-13 jährige

10) 14-15 jährige

Alter Hypospadie	-9			10-13			14-17			18-		
	n	$\bar{x}$	Bereich	n	$\bar{x}$	Bereich	n	$\bar{x}$	Bereich	n	$\bar{x}$	Bereich
1	1	1700		2	1058	36-2080	4	639	254-1430	-	-	-
2	3	1023	810-1740	10	1002	120-3590	9	3439	870-3000	1	1420	
3	4	1292	318-2640	9	1049	19-2620	16	2857 ¹⁾	650-10600	3	2968	1450-4580
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1240	
1-4	8	1242	318-2640	21	1036	19-3590	29	2731 ²⁾	254-10600	5	2312	1240-4580

1) medianwert 1610

2) medianwert 1610

Aetiocholanolon im Harn bei Jungen mit Hypospadie

Zur Beurteilung der auf der folgenden Seite gegebenen Normalwertübersicht sei auf die beim Androsteron gemachten Anmerkungen verwiesen. Die Unterschiede zwischen den dortigen und unseren Werten sind jedoch beim Aetiocholanolon nicht so hoch. Unter der Bedingung, daß doppelt so hohe als bei gleichaltrigen Gesunden gemessene Werte nicht mehr normal sind, müssen die Aetiocholanolonwerte von vier Patienten als zu hoch angesehen werden, von denen drei mit denjenigen zusammenfallen, die auch eine Erhöhung des Androsterons aufweisen.

	Alter	-9		10-13		14-17		18-	
Auton	Methode	$\bar{x}$ Mg	Bereich M3	$\bar{x}$	Ber.	$\bar{x}$	Ber.	$\bar{x}$	Ber.
Beas (w.o.) ^{*)}	Säule (S)	170		-		-		-	
Fehler	Papier (P)	300		-		-		-	
Knorr	S, P	127		342		1285		3890	
Visser	S, P	470							
Vestergaard	S, Zimmermann	141	30-370	715	310-1570	2170	560-3470	-	
Bertrand	P	94				938		-	
Rivera	GLC	-		-		-		1500	410-286
Cawley	GLC	-		-		-		5000	1300-1142
Steenro	GLC	-		457		1117		-	
Blunck	S, P	42	24-68	168	109-238	1637	785-2670	-	
Vozumi	S, Zimmermann	20		-		480		1610	
Berger	GLC	117	0-390	371	0-2000	1319	80-4450	-	
Gupta	GLC	178		-		-		-	
Vorliegende Studie ^{*)} oec. Hypospadie	GLC	1242	318-2640	1036	19-3590	2731 ^{*)}	254-10600 ^{*)}	2312	1240-452

*) Siehe Anmerkungen bei Androsteron

*) Medianwert 1610

Normalwertübersicht aus der Literatur für Aetiocholanolon
im Harn

Alter	-9			10-13			14-17			18-		
Hypospadie	n	$\bar{x}$ mg	Bereich mg	n	$\bar{x}$	Ber.	n	$\bar{x}$	Ber.	n	$\bar{x}$	Ber.
1	1	0		2	584	340-828	4	140	0-230	-	-	
2	7	130	0-690	12	277	0-790	9	1376	0-2600	1	510	
3	4	0		9	510	0-3340	16	3946	0-8500 ¹⁾	3	2788	225-6650
4	-	-		-	-		-	-		1	234	
1-4	12	75	0-690	23	394	0-3340	29	2623	0-8500 ²⁾	5	1822	225-6650

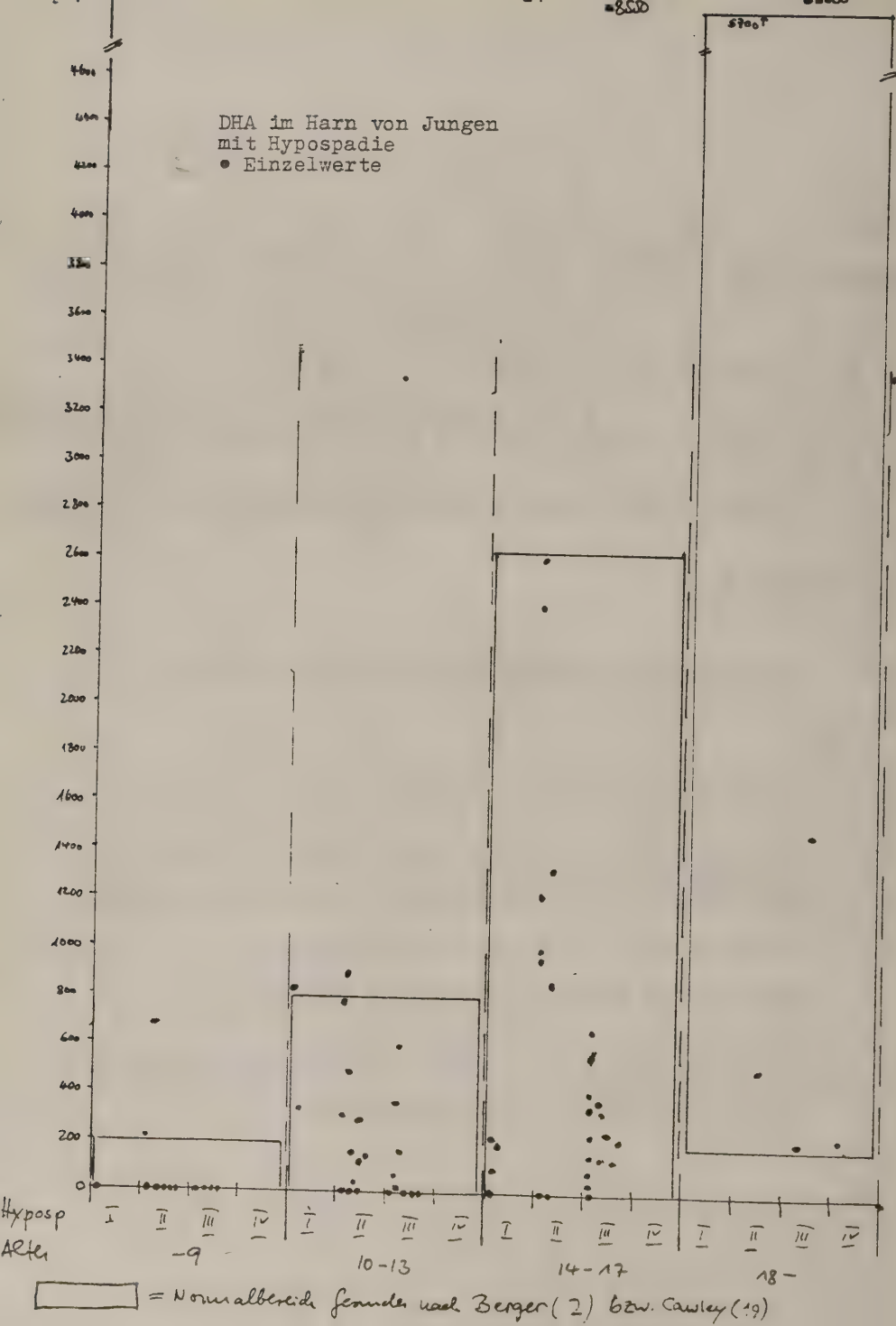
¹⁾ Medianwert 304 mg

²⁾ Medianwert 304 mg

Dehydroepiandrosteron im Harn bei Jungen mit Hypospadie

Auf der folgenden Seite sind die Ergebnisse in ein Schaubild eingetragen, aus dem hervorgeht, daß die Werte von fünf Patienten als zu hoch angesehen werden müssen. (Werte knapp oberhalb des eingezeichneten Normalbereiches bleiben unberücksichtigt) Von diesen vier Patienten hat einer gleichzeitig ein zu hohes Androsteron und Aetiocholanolon. Ein weiterer Patient war außer dem erhöhten DHA unauffällig. Die beiden übrigen haben höhere DHA- als Androsteronwerte und werden in der Diskussion besprochen.

DHA im Harn von Jungen
mit Hypospadie
• Einzelwerte



	Alter	-9		10-13		14-17		18-	
Autor	Methode	$\bar{x}$ µg	Bereich mg/24h	$\bar{x}$	Ber.	$\bar{x}$	Ber.	$\bar{x}$	Ber.
Felker ^{*)}	w.o. ^{*)}	100		—		—		—	
Visser		115		—		—		—	
Vestergaard		37	10-200	225	190-290	1156	440-2540	—	
Bertrand		48		—		614		—	
Rivera		—		—		—		580	30-1660
Cawley		—		—		—		1100	200-5700
Steen0		—		172		217		—	
Blunck		11	3-21	68	17-114	138	75-325	—	
Voiumi		10		—		60		1950	
Berger		29	0-200	138	0-800	250	0-2630	—	
Gupta		18		—		—		—	
Pal (s ¹) 1972 ¹⁾	Säurehydrolyse Colorimetrie	—			220-1900			—	
Vorliegende Studie bei Hypoparadie		75	0-690	394	0-3340	29	0-8500 ²⁾	1822	225-6650

^{*)} Siehe Anmerkungen bei Androstereon

¹⁾ 5-15 jährige

²⁾ Medianwert 304 µg/24h

Normalwertübersicht aus der Literatur für
Dehydroandroepisteron im Harn

Alter	- 9			10-13			14-17			18 -		
Hyposp	n	$\bar{x}$ mg/24h	Ber. mg/24h	n	$\bar{x}$	Ber.	n	$\bar{x}$	Ber.	n	$\bar{x}$	Ber.
1	-	-		1	21		1	36		-	-	
2	-	-		2	35	27-43	8	37	21-52	2	83	46-111
3	-	-		-	-		14	35	11-110	3	80	34-111
4	-	-		-	-		-	-		1	42	
1-4				3	30	21-43	23	36	11-110	6	75	34-111

Testosteron im Harn von Jungen mit Hypospadie

Die Werte der 13- bis 17-Jährigen liegen im Schnitt um die Hälfte unterhalb der Ergebnisse Gesunder bei Anwendung vergleichbarer bzw. identischer Methoden. Aus der Übersicht geht aber gerade auch für Gesunde eine außerordentlich weite Spanne des Normalen hervor, so daß keiner unserer Werte als sicher pathologisch angesehen werden kann.

Autor	Methode	Alter		- 9		10-13		14-17		18-	
		$\bar{x}$ µg/24h	Bereich µg/24h	$\bar{x}$	Bereich	$\bar{x}$	Bereich	$\bar{x}$	Bereich	$\bar{x}$	Bereich
Gupta (34) 1967	Papier+ TLC	7 ¹⁾	0-14	8 ²⁾	0-11	-	-	-	-	65	48-86
McRoberts (54) 1968	TLC+GLC	1.7 ³⁾	0-4	-	-	-	-	-	-	61	10-110
Berge (2) 1970	GLC	8	0-20	23	0-280	68	10-230	-	-	-	-
Gupta (35) 1971	GLC	4	0-6	-	-	-	-	-	-	-	-
(Hypospadie) Vorliegende Studie	TLC	-	-	30 ⁴⁾	21-43	35	11-110	75	34-129	-	-
Kuorn (48) 1967	TLC	6	0-12	21	0-110	61	5-190	129 ⁵⁾	52-287	-	-

1) 8 und 9-jährige

2) 10 und 11-jährige

3) Kinder ohne Altersangabe

4) 13-jährige

5) 20-40-jährige

Normalwertübersicht aus der Literatur für freies
Testosteron und Testosteronglucuronid im Harn

Diskussion

Die klinisch gewonnenen Untersuchungsergebnisse zeigen:

Aus der Familienanamnese ergibt sich eine deutliche, wenn auch insgesamt geringfügige Häufung von hypospadischen Verwandten. Gesicherte Aussagen könnte man freilich nur bei Untersuchung der Verwandten machen. Verglichen mit der normalen Inzidenz der Hypospadie von 1:620 nach Hasche-Klunder (38) sind unsere Zahlen allerdings erhöht. Sørensen (74) fand unter erstgradigen Verwandten von 108 hypospadischen Kindern in 1,8% eine Hypospadie.

Das Vorkommen weiterer Mißbildungen im Kollektiv liegt höher als bei der Normalpopulation. In verschiedenen Veröffentlichungen werden alle möglichen Mißbildungen anderer Regionen und Systeme des Körpers geschildert (52, 40, 27), die Angaben über die Häufigkeit weiterer Mißbildungen schwanken zwischen 9 und 24 %. In unserem Kollektiv kommt man auf 18.6 %.

Gehäuft zeigt das Kollektiv Störungen des Descensus von der vollständigen Retentio über den Leisten- bis zum Pendelhoden; die relative Häufigkeit steigt mit dem Schweregrad der Mißbildung an. Während in unserem Kollektiv die Rate bei 28 % liegt, beträgt sie bei der Normalpopulation um 1 %; Gelbke (nach 27) fand 15 %, Hynie (nach 27) noch höhere Werte, ebenfalls mit dem Schweregrad zunehmend, bei Hypospadikern.

Wie oben ausgeführt, tritt bei 24 % des untersuchten Kollektivs Mikroorchidie im Sinne einer Verminderung des Hodenvolumens um mindestens 2 ml unter die von uns oben zitierten Normalwerte auf, in den meisten Fällen auf der Grundlage einer früheren oder fortbestehenden Retentio testis.

Die Steroiduntersuchungen ergaben folgende Befunde:

Die Mittelwerte der 17-Ketosteroide entsprechen etwa den Normwerten verschiedener Untersucher für die verschiedenen Altersgruppen. In drei Fällen liegen die Werte oberhalb des Normalbereiches (S. 15). In sechs Fällen fanden wir eine Verminderung unter diesen Bereich, wie wir oben angeführt haben. Bei diesen finden wir gleichzeitig ein Androsteron an der unteren Grenze des normalen; ein 23-Jähriger und zwei 17-Jährige aus dieser Gruppe sind mit 159-162 cm Körpergröße relativ kleinwüchsig.

Bei der gaschromatographischen Bestimmung des Androstérons findet man durchweg Ergebnisse, die über den Angaben der Literatur für andere Methoden liegen. Dies gilt sowohl für die Durchschnitte der Altersgruppen als auch für einige Maxima. Die Erklärung liegt wesentlich in den unterschiedlichen Verfahren der Hydrolyse (höhere Werte bei Anwendung von Enzymen), dann aber auch im Auftreten einiger extrem hoher Ergebnisse, die sich auf den Durchschnitt auswirken. Die Medianwerte liegen entsprechend tiefer und näher an dem von anderen Autoren genannten Bereich. Die Nachuntersuchung der Patienten mit stark erhöhten Werten war leider aus technischen Gründen nicht möglich. Klinisch boten die Patienten mit stark erhöhten Androsteronwerten keine Besonderheiten.

Ein Patient mit altersmäßig zu wenig Androsteron hat wie schon erwähnt einen Mikrorchismus.

Beim Aetiocholanolon sind die Ergebnisse ähnlich wie für das Androsteron beschrieben aufzufassen. Von den vier Fällen mit erhöhtem Ergebnis haben drei gleichzeitig ein erhöhtes

Androsteron, der vierte ein Androsteron im oberen Normbereich.

Die DHA-Werte der Erwachsenen unter den Probanden liegen im Bereich der von anderen Autoren angegebenen Grenzen. Vier Werte waren deutlich erhöht, zwei von ihnen lagen sogar höher als Androsteron und Aetiocholanolon und werden weiter unten gesondert besprochen.

Für das Verhältnis Androsteron:Aetiocholanolon haben wir in den einzelnen Altersgruppen und aufgeschlüsselt nach Schweregraden die folgende Übersicht erstellt:

Hyposp. \ Alter	- 9	10-13	14-17	18 -
1	1.2	1.3	1.6	—
2	1.4	1.9	1.2	1.1
3	1.4	1.5	1.2	1.5
4	—	—	—	1.1
1-4	1.4	1.7	1.2	1.4

Die Literatur macht zu dieser Frage unterschiedliche Angaben: Knorr (45) fand das Androsteron bei Kindern höher als das Aetiocholanolon. Gupta (35) fand ein Ansteigen der Andro:Aetio-Ratio, seine absoluten Werte für das Verhältnis liegen teils über, teils unter 1. Uozumi (81) berechnet den Quotienten bei 2-5-Jährigen auf 0.5, bei 7-12-Jährigen auf 1 und bei 15-16-Jährigen auf 2. Die Werte von Berger (2) liegen meist über 1 und zeigen Spitzen von 2.2 bzw. 1.8 bei 6- bzw. 10-Jährigen. Vestergaard (83), Steeno (76) und

Blunck (9) sehen im Verlauf der Entwicklung keine wesentliche Veränderung dieser Ratio. Demgegenüber lassen unsere Ergebnisse keine besonderen Rückschlüsse zu, andererseits befinden sich die Werte der angeführten Tabelle im wesentlichen in Übereinstimmung mit den zuletzt zitierten Autoren, die Werte um 1.3 angeben.

Bei 48 Knaben fallen die Werte der drei gaschromatographisch erfaßten 17-Ketosteroide in der Reihenfolge Androsteron - Aetiocholanolon - DHA ab. Dies fassen wir als normal auf. In 10 Fällen überwiegt das Aetiocholanolon gegenüber dem Androsteron als Ausdruck des Überwiegens adrenaler Metaboliten. Dies steht in Übereinstimmung mit dem kindlichen oder kindlich-puerilen Reifestatus der betreffenden Probanden. Sieben von diesen zehn Fällen gehören der Gruppe des Schweregrades Hypospadie III, nur einer dem Schweregrad II an.

Die Mengenreihenfolge Androsteron - DHA - Aetiocholanolon taucht bei zwei Erwachsenen auf, die auch in überdurchschnittlichem Maße Testosteron und 17-Ketosteroide (Summe) ausscheiden, klinisch unauffällig sind und beide der Hypospadie 3-Gruppe angehören.

In zwei Fällen lag das DHA höher als das Androsteron, diese beiden Patienten sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Alter	Hyposp	RSt	17-KS	Andro	Aetio	DHA
13	2	K	2.0	100	120	790
12	1	P	2.1	100	36	828

Im ersteren Fall fanden wir bei der klinischen Untersuchung zwar nur den Schweregrad zwei der Mißbildung, aber einen mit

13 Jahren im Längenwachstum (143 cm) zurückgebliebenen Jungen. Der Descensus war beiderseits erfolgt, das Hodenvolumen mit 1.5 ml bds. auf kindlicher Stufe. Der zweite Fall bezieht sich auf einen klinisch völlig unauffälligen Knaben in der Pubertät mit fortgeschrittenem Längenwachstum von 173 cm im Alter von zwölf Jahren.

Vom klinischen Gesamtbild her ergeben sich also keine Übereinstimmungen in den beiden einzigen Fällen aus unserem Kollektiv, die einen Hinweis auf einen relativen Mangel an 3 β -ol-Dehydrogenase geben.

Eine Verlaufskontrolle bei diesen beiden Knaben wäre freilich wünschenswert gewesen, konnte aber aus technischen Gründen nicht durchgeführt werden.

Die Bestimmungen des Testosterons und Epitestosterons¹⁾ dienten der Ermittlung der endokrinen Hodenfunktion bei den Heranwachsenden im Kollektiv. Wir erhielten Ergebnisse im Bereich der anderweitig (54) angegebenen Grenzen, in zwei Fällen geringfügig darüber. Je fünf Ergebnisse bei Testosteron und Epitestosteron, in drei Fällen bei denselben Patienten, ergaben Werte weit unterhalb der statistischen Mitte. In allen diesen Fällen liegt gleichzeitig eine Verminderung der 17-KS vor, in fünf Fällen Mikroorchidie. Es besteht jedoch keine Koinzidenz mit den in der Tabelle aufgeführten Patienten mit erhöhtem DHA.

1) Ergebnisse hier nicht aufgeführt

Zusammenfassung

Es wurde die Frage gestellt, ob ein partieller 3 β -ol-Dehydrogenase-Defekt für die Entstehung der Hypospadie eine Rolle spielt.

Dazu wurden im Harn von 91 Jungen mit Hypospadie Grad 1 - 4 Androsteron, Aetiocholanolon und Dehydroepiandrosteron quantitativ bestimmt. Die Steroide wurden gaschromatographisch mit Flammenionisationsdetektor als Trimethylsilylaether bestimmt.

Dabei wurde gefunden, daß ein vollständiger Defekt des Enzyms in keinem Falle vorliegt. In zwei Fällen wurde ein partieller Defekt der 3 β -ol-Dehydrogenase wahrscheinlich gemacht.

Nach den vorliegenden Untersuchungen scheint der 3 β -ol-Dehydrogenasemangel nur eine untergeordnete Rolle bei der Entstehung der idiopathischen Hypospadie zu spielen.

Literatur:

- (1) BEAS, F., ZURBRÜGG, R.P. et al.
J.Clin.Endocr. 22, 1090, 1962
- (2) BERGER, H., FINK, M. et al.
Normal Values for the Various 17-Oxosteroids,
Pregnanes and Testosterone Excreted in the
Urine of Healthy Boys and Girls
Z.Klin.Chem.u.Klin.Biochem. 8, 354, 1970
- (3) BERGSTRAND, C.G., C.A.GEMZELL
Pregnanediol excretion in normal children and
in children with various endocrine disorders
including CAH
J.clin.endocr.and metab. 17, 870, 1957
- (4) BERTRAND, J., B. LORAS et al.
Compt.rend. seanc. soc. de Biol. (Paris)
159, 1689, 1965
- (5) BIERICH, J.R., G.VOSS et al.
Tagung dt. Ges. Kinderheilkunde Graz
Entwicklung der NNR-Funktion beim Kinde
- (6) BIERICH, J.R.
Zur Klinik des AGS im Kindesalter
Med. Bild 1, 7, 1958
- (7) BIERICH, J.R.
Adrenogenitales Syndrom
in Overzier, Intersexualität, Stuttgart 1961
- (8) BLOCHETT, F.M., R.H.BERKI
Hypospadias in a male infant with the adreno-
genital syndrome
J.clin.endocr.and metab. 21, 1087, 1961
- (9) BLONCK, W.
Die ketolischen Cortisol- und Corticosteron-
metaboliten sowie die 11-Oxy- und Desoxy-17-
ketosteroide im Urin von Kindern
Acta endocr. Suppl. 134, 1968
- (10) BONGIOVANNI, A.M., W.R.EBERLEIN
Defects in steroidal metabolism of subjects
with CAH
Metabolism 10, 917, 1961
- (11) BONGIOVANNI, A.M.
Unusual steroid pattern in CAH: deficiency
of 3- β -ol-dehydrogenase
J.clin.endocr.a.metab. 21, 860, 1961
- (12) BONGIOVANNI, A.M., A. CLARK
Urinary Δ -5-pregnene-3- β , 17 α , 20 α , 21-tetrol
in 3- β -ol-dehydrogenase-deficiency
J.clin.invest. 41, 1346, 1962
- (13) BONGIOVANNI, A.M.
The AGS with deficiency of 3- β -ol-dehydrogenas
J.clin.invest. 41, 2086, 1962

- (14) BONGIOVANNI, A.M., A.W.ROOT
The adrenogenital Syndrome
New England J.Med. 268, 1283, 1963
- (15) BUTENANDT, O., D.KNORR
Urinary Testosterone excretion in CAH before
a during corticoidtherapy
Z. Kinderheilk. 100, 20, 1967
- (16) CAMPBELL, M.,
Pediatric Urology, Philadelphia 1951
- (17) CATHO, D.M., K. BIRCHALL et al.
2- β ,21-dihydroxypregn-5-en-20-on in urin of
normal newborn infants and in third day urin
of a child with deficiency of 3- β -hydroxy-
steroid-dehydrogenase
Arch. of dis. in Childhood 40, 251, 1965
- (18) CAVALLEIRO, C., G. CHIAPPINO
Histochemistry of steroid-3- β -ol-dehydrogenase
in the human adrenal cortex
Separatum experientia 18, 1, 1962
- (19) CAWLEY, L.P., B.O. MUSSER et al.
GLC of urinary 17-KS, Pregnan diol, Pregnantriol
in normal individuals
Am.J.clin.path. 48, 216, 1967
- (20) CLARA, M. Entwicklungsgeschichte des Menschen
Heidelberg 1967
- (21) CURTIUS, H.C.
Gaschromatografische Bestimmung von Pregnan diol,
Pregnantriol und Pregnantriolon im Urin
Z. Klin. Chem. 4, 114, 1966
- (22) CURTIUS, H.C., M. MÜLLER
GLC of 17-KS and progesterone metabolites in
urine: Comparison of different methods of
hydrolysis
J. of chrom. 30, 410, 1967
- (23) CZAPNIK, C.R.
Hypospadie- und Hermaphroditensippen
Arch. Rassenbiol. 36, 163, 1942
- (24) DREWS, J., A. WACKER
Zum Wirkungsmechanismus der Steroidhormone
Dt. med. Wochenschr. 91, 178, 1966
- (25) EDELHOFF, J.
Hypospadie und Hermaphroditismus
187, 1, 1953
- (26) FAREIN, J., SZARVAS, F. et al.
Pregnantriol studies in hirsutism and other
endocrine diseases
Acta med. 20, 327, 1964
- (27) FARKAS, L.G.
Hypospadias
Monografie, Prag 1967
- (28) FEHER, T., A. KADAR et al.
Orvosi Hetilap 105, 2168, 1964

- (29) FIGALOVA, P., L.G.FARKAS et al.
Eine Studie zur Erforschung somatischer Merkmale
bei Patienten mit Hypospadie
Z. Urol. u. Nephrol. 61, 313, 1968
- (30) GELBKE, K.
Plastische Operationen
aus Overzier, Intersexualität, Stuttgart 1961
- (31) GOLDMANN, A.S., A.M.BONGIOVANNI et al
Study of Δ -5-3- β -hydroxysteroid-dehydrogenase
in normal, hyperplastic and neoplastic adrenal
cortex tissue
J.clin.endocr.a.metab. 24, 894, 1964
- (32) GOLDMANN, A.S., W.C.YAKOVAZ et al.
Development of activity of 3- β -hydroxysteroid
dehydrogenase in human fetal tissues and in to
anencephalic newborns
J.clin.endocr.a.metab. 26, 14, 1966
- (33) GREBE, H., A.WILSDORFER
Beitrag zur erblichen und nichterblichen Miß-
bildungsanatomie
Dt.med.Wchschr. 5, 149, 1953
- (34) GUPTA, D.
Separation and estimation of Testosterone and
Epitestosterone in the urine of prepubertal
children
Steroids 16, 457, 1967
- (35) GUPTA, D., W.A.MARSHALL
A longitudinal study of the urinary excretion
of individual steroids in children from 3 to
6 years old
Acta endocr. 68, 141, 1971
- (36) HALDERIN, G., M.FINKELSTEIN
Biosynthesis of Pregnantriolone and Pregnan-
tetrol in CAH
Acta endocr. 54, 448
- (37) HAMILTON, W., M.G.BRUSH
Four clinical variants of CAH
Arch.dis.childh. 39,66, 1964
- (38) HASCHE-KLÜNDER, R.
Genitalmißbildungen ohne Intersexualität
aus Overzier, Intersexualität, Stuttgart 1961
- (39) HETT, J. Anatomie, Histologie und Entwicklungsgeschichte
Münchner Med. Wchschr. 95, 151, 1953
- (40) HOFENFELNER, R., J.SÜKELAND et al.
Hypospadie - Indikation und Spätergebnisse der
operativen Behandlung
Arch. Kinderheilk. 176, 149, 1967
- (41) HORNING, E.C., M.G.HORNING et al.
Studies of analytical separations of human
steroids and steroid-glucuronides
J. Gas-chrom. 5, 283, 1967
- (42) IVERSEN
CAH with disturbed electrolyte regulation
Pediatrics 16, 875, 1955

- (43) JENDRICKE, K.
Der Hypophysenvorderlappen bei den
kongenitalen adrenogenitalen Syndromen
Virchows Arch. path. anat. 343, 230, 1968
- (44) JIRASEK, J.E., Z.LOJDA
Ein histochemischer Beitrag zur Entwicklung der
NNR menschlicher Embryonen und Feten
Acta histochemica 18, 65, 1965
- (45) KNORR, D.
Untersuchungen zur Altersabhängigkeit in der
Ausscheidung chromatografisch getrennter Steroide
während Kindheit und Reifungsalter
Fortschritte der Paedologie 1, 109, 1965
- (46) KNORR, D.
Über den Nachweis von Testosteron im Urin von
Kindern nach Gabe anaboler Steroide
63. Tag. Dt.Ges.Kinderheilk. 1965
- (47) KNORR, D.
Heterosexuelle und isosexuelle Reifungsstörungen
Paediatr. Praxis 5, 5, 1966
- (48) KNORR, D.
Über die Ausscheidung von freiem und glucuron-
säuregebundenem Testosteron im Kindes- und
Reifungsalter
Acta endocr. 54, 215, 1967
- (49) KNORR, D.
Steroidchemische Untersuchungen an heterozygoten
Merkmalsträgern der congenitalen virilisierenden
NNR-Hyperplasie
Monatsschrift Kinderheilk. 116, 311, 1968
- (50) KOGUT, M.
Adrenogenital Syndrome
Am. J. dis. children 110, 562, 1965
- (51) LANDAU, R.L., M.L.LAVES
Urinary pregnenolone of testicular origin
J.clin.endocr.a.metab. 19, 1399, 1959
- (52) LEAO, J.C., R.NEU et al.
Hypospadias and other anomalies associates with
partial deletion of short arms of chromosome Nr. 4
Lancet 1, 493, 1966
- (53) LEHNERT, G., W.MÜCKE et al.
Über eine Methode zur gaschromatografischen Ana-
lyse von 11-Desoxy-17-KS im Harn und ihre Ergeb-
nisse beim Menschen
Endokrinologie 46, 241, 1964
- (54) MCROBERTS, J.W., A.D.OLSON et al.
Determination of urinary testosterone and epi-
testosterone in man, women and children
J.clin.chem. 14, 565, 1968
- (55) MIKKELSEN, L.
Error sources in the gaschromatografic system
J.gas chrom. 5, 601, 1967
- (56) MOLEN, H.J.van der
Produktion und Metabolismus der Androgene
Organorama, 1, 4, 1964

- (57) NEW, M.J. Congenital adrenal hyperplasia
Ped.clin.Am. 15, 395, 1968
- (58) NIEMI, M., A.H.BAILLIE
3- β -hydroxysteroid-dehydrogenase-activity in
the human foetal adrenal cortex
Acta endocr. 48, 423, 1965
- (59) NOWACZYNSKI, W., F.FRAGACHAN et al.
Further evidence of altered adrenocortical
function in hypertension: dehydroepiandrosterone
excretion rate
Can.J. of biochem. 46, 1031, 1968
- (60) OERTEL, G.W.
Chemische Bestimmung von Steroiden im mensch-
lichen Harn
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964
- (61) PAL, S.B., W.M.TELLER
Urinary excretion of dehydroepiandrosterone
in normal children and in patients with adrenocortical disorders
Clin.Chim. Acta 38, 371, 1972
- (62) POMPINO, H.J., J.H.PIETSCHMANN et al.
Langzeitkatarthesen von 164 Hypospadien
Z.Kinderchir. 7, 519, 1969
- (63) PRADER, A. Hypogonadismus beim Knaben
Schw.med.Wchschr. 85, 1954, 1955
- (64) PRADER, A. Adrenogenitales Syndrom, adrenogenitales Salz-
verlustsyndrom und Cushing-Syndrom im Kindes-
alter
Schw.med.Wchschr. 86, 289, 1956
- (65) PRADER, A., G.J.P.A.ANDERS et al.
Zur Genetik des congenitalen AGS
Act.Paed.Helv. 17, 271, 1962
- (66) PRADER, A. Die Hodengröße, Beurteilung und klinische
Bedeutung
Monogr. Sandoz 7, 240, 1966
- (67) REMMERS, V., H.SCHMITT et al.
Eine Methode zur Trennung von Testosteron und
Epitestosteron mittels Kieselgel-Dünnschicht-
Chromatografie
J.chrom. 32, 760, 1968
- (68) REYNOLDS, J.W.
The excretion of two Δ -5- β -OH-16- α -hydroxy-
steroids by patients with congenital adrenal
hyperplasia
Pediatrics 36, 583, 1965
- (69) RIVERA, R., R.J.DORFMAN et al.
A modified method for the analysis of urinary
17-ketosteroids, pregnandiol and pregnantriol
Acta andocr. 54, 37, 1967
- (70) SAPHIR, O. Hermaphroditismus und Pseudohermaphroditismus
aus Spezielle Pathologie, Stuttgart 1961
- (71) SCHOLLBERG K., E.SEILER et al.
Die Ausscheidung von freiem und glukuronisier-
tem Testosteron und Epitestosteron bei Kindern
Z.Kinderheilk. 102, 341, 1968

- (72) SCHONFELD, W.A.
Primary and secondary sexual characteristics
Am. J. dis. children 65, 535, 1943
- (73) SINGER, H. Chirurgische Erkrankungen im Bereich des
Urogenitaltraktes
aus Oberniedermayer, Lehrbuch der Chirurgie
und Orthopädie des Kindes II, Berlin 1959
- (74) SØRENSEN, M.R.
Hypospadias with special reference to aetiology
Kopenhagen 1953
- (75) SOLOMON, D., D.STRUMMER et al.
Routine assay of 11-desoxy-17-KS in human
urine by GLC with a standardized column
Am.J.clin.path. 48, 295, 1967
- (76) STEENO, O., W.HEYNS et al.
Urinary steroid excretion in normal pubertal
boys
Eur.J.Steroids 2, 273, 1967
- (77) STEVENS, V.C., J.W.GOLDZIEHER
Urinary excretion of gonadotropines in CAH
Acta endocr. 48, 1117, 1965
- (78) TAMM, J. Testosteronstoffwechsel beim Menschen
Dt. med. Wchschr. 92, 1983, 2037, 2080, 1967
- (79) TANNER, J.M.
Wachstum und Reifung des Menschen
Stuttgart 1962
- (80) TONUTTI, E., J.M.BAYER et al.
Beitrag zur Kenntnis der Struktur der NNR
beim connatalen AGS
Endokrinol. 40, 310, 1961
- (81) UOZUMI, T., H.MANABE et al.
Urinary steroids of healthy subjects from
childhood to old age
Acta endocr. 61, 17, 1969
- (82) VANDENHEUVEL, W.J.A., B.G.CREECH et al.
Separation and estimation of the principal
human urinary 17-KS and TMSi-ethers
Analytical Biochem. 4, 191, 1962
- (83) VESTERGAARD, P.
Urinary excretion of individual 17-Keto-
steroids in children
Acta endocr. 49, 436, 1965
- (84) VISSER, H.K.A., H.J.DEGENHARDT et al.
Second Symposium on Steroid Hormones
Excerpta Med.Found. Amsterdam 84, 1966
- (85) VISSER, H.K.A.
The adrenal cortex in childhood
Arch.dis.childh. 41,2, 1966
- (86) WANG, D.Y., R.D.BULBROOK et al.
Metabolism and excretion of androgen steroids
J.Endocr. 38, 307, 1967

- (87) WATZKA, M. Normale Entwicklungsgeschichte der Gonaden
und der Geschlechtsgänge
aus Overzier, Intersexualität, Stuttgart 1961
- (88) WETTSTEIN, A.
Biosynthese des hormones stéroïdes
Separatum experientia 17, 329, 1961
- (89) WIELAND, R.G., D.E.MAYNARD et al.
Detection of 21-desoxycortisol on blood from
a patient with congenital adrenal hyperplasia
Metabol. 14, 1276, 1965
- (90) WRETE, M. Die kongenitalen Mißbildungen
Uppsala 1955
- (91) ZACHMANN, M., A.PRADER et al.
Testicular volume during adolescence
Helv.paed.acta 29, 61, 1974
- (92) ZAMORA, E., D.PLATTNER et al.
Determination of urine pregnandiol, pregnan-
triol and pregnantriolone in normal children
and adults by gas chromatography
Acta endocr. 62, 315, 1969
- (93) ZANDER, J, H.D.HENNING
Intersexualität und Hormone
aus Overzier, Intersexualität, Stuttgart 1961

Johannes H. Pietschmann

Lebenslauf

Geboren am 31.3.46 in Karlsruhe, Sohn der Ärzte Dr. Hubert und Dr. Maria-Luise P.

Grundschule 1952-1956, Abitur 1965 am humanistischen Bismarckgymnasium in Karlsruhe.

Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München 1965-1970, Staatsexamen 1971. Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes.

Medizinalassistent 1971-1972 an der Medizinischen Poliklinik und an der Chirurgischen Klinik der LMU, ferner an der Frauenklinik des Städt. Krankenhauses München-Harlaching. Approbation 1972.

Wehrübung als "Stabsarzt" 1972-1973.

1973 Assistenzarzt an der "Asthmaklinik Bad Nauheim", anschließend chirurgische Weiterbildung an den Städtischen Kliniken Dortmund, am Knappschafts Krankenhaus Bochum-Langendreer, an den Krupp-Krankenanstalten Essen, am Krankenhaus Bethanien in Dortmund-Hörde, am Evangelischen Krankenhaus Herne 1.

Ernennung zum Oberarzt 1979 an der letztgenannten Klinik.

Anerkennung als Arzt für Chirurgie 1980.

